

PCCU

PULMONARY AND CRITICAL CARE UPDATE

ESTE ARTICULO ORIGINAL HA SIDO PUBLICADO EN LA SECCIÓN PCCU-Actualizaciones en Neumología y Cuidado Crítico- de la pagina web del American College of Chest Physicians -ACCP- (www.chestnet.org <<http://www.chestnet.org/>>) Vol. 22 Capítulos 3-4 año 2008. ACCP ofrece mensualmente este programa PCCU único de educación continua en el cual un distinguido grupo editorial y expertos clínicos publican dos capítulos con información clínica actualizada precisa en temas actuales de neumología, cuidado crítico y sueño. Los objetivos principales de esta publicación son: actualización de su conocimiento en tópicos de importancia en neumología, cuidado crítico y sueño y poder aprender algunos procedimientos útiles en la práctica clínica. En su publicación original PCCU está conectado a un sistema de evaluación por medio de preguntas que brinda la posibilidad de obtención de puntos para acreditación para el sistema de Educación Médica Continuada.

Bronquiolitis constrictiva ¿Qué conocemos acerca de esta enfermedad fibrosante de las vías aéreas?

Autor: Gary R. EPLER, MD, FCCP

Traducción: Álvaro Morales, MD, FCCP

El presente Artículo «Bronquiolitis Constrictiva ¿Qué conocemos acerca de esta enfermedad fibrosante de las vías aéreas?»

Autor: Gary A. Epler, MD, FCCP, ha sido traducido y reproducido con la autorización de American College of Chest Physicians (ACCP) entidad propietaria del mismo. El ACCP, sus directores, regentes, miembros de los comités ejecutivos, sus miembros, entidades relacionadas, empleados, representantes y otros agentes, referidos conjuntamente como «ACCP» y las partes relacionadas no son responsables ni garantizan, y expresamente niegan cualquier responsabilidad por el contenido del artículo, aclarando que los conceptos emitidos son exclusivamente del autor. El contenido debe ser interpretado como tal y en ninguna forma podrá reemplazar un consejo médico ni pretende reemplazar la consulta con un profesional médico en la materia. Bajo ninguna circunstancia el ACCP y las partes relacionadas podrán ser sujetos de responsabilidades directas o indirectas, o demandas por el contenido existente en esta publicación.

OBJETIVOS

1. Identificar la bronquiolitis constrictiva como una enfermedad fibrosante a diferencia de la bronquiolitis proliferativa, una condición inflamatoria de las vías aéreas.
2. Describir las causas de la bronquiolitis constrictiva y su asociación a enfermedades sistémicas.
3. Identificar los hallazgos clínicos, radiológicos y fisiológicos de la bronquiolitis constrictiva.
4. Conocer y entender el manejo y tratamiento de la bronquiolitis constrictiva.
5. Describir la evolución clínica de la bronquiolitis constrictiva.

La bronquiolitis constrictiva es una enfermedad respiratoria que afecta las pequeñas vías aéreas y es importante reconocerla debido a su naturaleza fibrosante e irreversible. Los términos utilizados en el mundo para describir esta condición son variables. En esta revisión, el término Bronquiolitis obliterans constrictiva (BOC) será usado para describir este síndrome que se presenta como una condición fibrótica de las pequeñas vías aéreas. Patología generalmente utiliza el término bronquiolitis constrictiva y lo usará independientemente si hay o no obliteración total de las vías aéreas; clínicamente la enfermedad se manifiesta, especialmente, cuando hay obliteración de las pequeñas vías aéreas.

Es muy importante diferenciar entre esta condición fibrótica extrínseca, de la bronquiolitis intrínseca inflamatoria conocida como bronquiolitis proliferativa intraluminal. Esta diferenciación es muy importante para el clínico, puesto que tanto el tratamiento como la evolución clínica son completamente diferentes. La enfermedad fibrosante extrínseca se inicia externamente de la luz bronquiolar, constriñendo la vía aérea en forma concéntrica, con eventual obliteración de la luz. La bronquiolitis proliferativa inflamatoria se desarrolla internamente desde la pared de de la vía aérea, ocupando la luz bronquiolar con lesiones inflamatorias polipoides y tejido conectivo suelto y áreas de tejido de granulación. La bronquiolitis obliterans concéntrica usualmente compromete los bronquiolos mediales, mientras que la bronquiolitis proliferativa intraluminal, generalmente compromete los bronquiolos distales, con frecuencia llegando a comprometer los espacios alveolares, y por eso, es referida como bronquiolitis obliterante con neumonía en organización (BOOP).

En casos en los cuales las lesiones de la bronquiolitis proliferativa comprometen los bronquiolos mediales sin compromiso alveolar, la presentación radiológica y fisiológica pueden ser indistinguibles con lesiones constrictivas de bronquiolitis obliterans constrictiva, pero la respuesta al tratamiento será completamente diferente; la bronquiolitis constrictiva no responderá a los corticoesteroides, mientras que la bronquiolitis proliferativa inflamatoria usualmente mejora rápidamente e inclusive puede llegar a curarse.

Si las lesiones proliferativas comprometen tanto los bronquiolos distales como los alveolos considerándose BOOP, hay múltiples diferencias entre la presentación clínica y el tratamiento con el cuadro de la bronquiolitis obliterans constrictiva. La bronquiolitis obliterans constrictiva es una enfermedad obstructiva e irreversible del flujo aéreo con presencia de estertores alveolares inspiratorios, sin alteraciones radiológicas en la radiografía simple de tórax, pero con atrapamiento de aire en la TAC espirada de alta resolución. La bronquiolitis obliterativa con neumonía en organización (BOOP) es una enfermedad intersticial con estertores tipo «velcro», hay alteración en la difusión e infiltrados intersticiales bilaterales en parches y se observan opacidades en vidrio esmerilado y broncograma aéreo en la TAC de alta resolución. La bronquiolitis constrictiva no responde a corticoesteroides y tiene un pobre pronóstico, mientras que la bronquiolitis obliterativa con neumonía en organización mejora rápidamente con esteroides y tiene un excelente pronóstico. Es muy importante, tanto para el patólogo como para el clínico, distinguir bien estas dos condiciones y seguirá siendo un reto desarrollar un plan de manejo adecuado para aquellos pacientes con bronquiolitis constrictiva y un tratamiento curativo para aquellos con bronquiolitis inflamatoria proliferativa y BOOP (1).

DEFINICIÓN

La bronquiolitis constrictiva, definida en la Tabla 1, es un «proceso fibrosante peribronquiolar que rodea y comprime pero no llena la luz de la vía aérea» (2), resultando en una compresión extrínseca y obliteración de la vía aérea. Se observa engrosamiento mural, por depósitos de colágeno en la submucosa, con estrechamiento concéntrico progresivo, distorsión luminal, estasis mucoso e inflamación crónica (3). Popper (4) observó que la bronquiolitis constrictiva era llamada «bronquiolitis fibrosante» en la literatura antigua, de origen alemán. Las lesiones comprometen preferiblemente los bronquiolos membranosos y se caracterizan por fibrosis del estroma y estrechamiento de la luz en forma concéntrica. La capa muscular puede hipertrofiarse en etapas tempranas, atrofiarse en etapas tardías y ser reemplazada por tejido fibroso en estadios terminales. Homma y colaboradores (5), observaron que la bronquiolitis constrictiva se caracteriza por estrechamiento concéntrico u obliteración total de la luz de la vía aérea, por alteraciones submucosas que comprometen, especialmente, los bronquiolos membranosos, respetando los bronquiolos respiratorios distales. Fischer y Myers (6), observaron que la bronquiolitis constrictiva es frecuentemente focal, en parches, haciendo difícil el diagnóstico en biopsias pulmonares transbronquiales y en casos avanzados puede ser especialmente difícil por la ausencia de cambios inflamatorios activos y la desaparición de los bronquiolos.

Tabla 1. Definición de bronquiolitis obliterante constrictiva.

- Alteración fibrótica peri-bronquiolar que rodea y no prolifera en la luz de la vía aérea (2)
- Depósito submucoso de fibras colágenas, con estrechamiento concéntrico progresivo, asociado a distorsión luminal (3)
- Bronquiolitis fibrosante que principalmente compromete los bronquiolos membranosos y se caracteriza por fibrosis estromal. La capa muscular se observa hipertrófica en lesiones tempranas, atrófica en lesiones tardías y completamente reemplazada por tejido fibroso en lesiones terminales (4).
- Estrechamiento concéntrico u obliteración total de la luz de la vía aérea debido a lesión de la submucosa, especialmente en los bronquiolos membranosos, respetando los bronquiolos respiratorios (5).

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

Se han identificado múltiples causas de bronquiolitis constrictiva y algunas condiciones asociadas (Tabla 2). La frecuencia de su presentación es variable, siendo la forma idiopática muy rara. El desarrollo del cuadro en pacientes transplantados de médula ósea puede ocurrir hasta en 10% de los casos y en el periodo post trasplante pulmonar hasta en 60% de los pacientes; en relación con infección respiratoria y medicamentos es rara. La bronquiolitis constrictiva secundaria a inhalación de humos o ingesta de toxinas es reportada en forma periódica.

Tabla 2. Causas de bronquiolitis constrictiva y condiciones asociadas.

- Idiopática
- Inhalación de humos y exposición a toxinas orales
 - Humos ácidos tóxicos y gas mostaza
 - Broncoaspiración
 - Saborisantes de comidas –Di-acetilatos–
 - Ingesta de derivados de *Sauropus androgymus*
- Post-infecciosa
- Medicamentos
- Enfermedades del tejido conectivo
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Síndrome de Stevens-Johnson
- Pénfigo paraneoplásico
- Hiperplasia neuroendocrina
- Transplante de células madre o de médula ósea
- Transplante pulmonar

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Tos puede presentarse tempranamente, pero la disnea es el síntoma observado con mayor frecuencia y usualmente denota amplio compromiso pulmonar por la enfermedad. Fiebre, sibilancias, expectoración y hemoptisis se observan raramente. El examen clínico pulmonar puede ser negativo. Estertores alveolares inspiratorios se encuentran con alguna frecuencia.

La radiografía del tórax rutinaria es de poco valor en la bronquiolitis constrictiva, ya que generalmente es normal o puede mostrar algún grado de hiperinflación. La TAC de alta resolución puede ser útil, demostrando atrapamiento de aire a la espiración y «patrón en mosaico» que es un patrón de mayor y menor densidad en forma alterna en los diferentes lóbulos pulmonares. Bronquiectasias y bronquiolectasias se observarán en estadios más tardíos de la enfermedad. La presencia de reducción en las cifras de VEF1, bronquiectasias, impactaciones mucosas, engrosamiento de las paredes bronquiales, consolidación, patrón en mosaico y atrapamiento de aire constituyen un grupo de hallazgos que sugieren la presencia de la enfermedad (7).

Las pruebas de función pulmonar demuestran hallazgos variables, usualmente obstrucción irreversible de las vías aéreas, con reducción de VEF1 y de la relación VEF1/FVC. Las pequeñas vías aéreas pueden estar totalmente obliteradas en áreas focales, resultando en que la medición de la capacidad de difusión es normal, debido a que el pulmón restante tiene una relación ventilación/perfusión normal. Markopolou y sus colaboradores (8), encontraron que dentro de los 19 pacientes con obliteración bronquiolar, 11 presentaban obstrucción de las vías aéreas, uno tenía un patrón restrictivo, otro tenía un patrón mixto restrictivo-obstrutivo, dos presentaron atrapamiento de aire y cuatro presentaron una espirometría normal.

MANEJO Y TRATAMIENTO

En general, el manejo se inicia con una dosis alta empírica de esteroides, con prednisona 1mg/kg. Esta terapia controla el componente inflamatorio y, en algunos casos, puede ser curativa en procesos de bronquiolitis proliferativa intraluminal. Para las lesiones puramente fibróticas los esteroides deben ser suspendidos inmediatamente después de la estabilización, ya que los efectos colaterales y la interferencia con el proceso de cicatrización pueden comprometer la recuperación y limitar su beneficio. Sin embargo, esquemas intermitentes de esteroides en bolos han sido utilizados para el manejo de las exacerbaciones agudas de la enfermedad, con buenos resultados.

Los broncodilatadores y esteroides inhalados pueden ser beneficiosos y deben administrarse durante etapas tempranas de la enfermedad y evaluar su eficacia. El manejo rápido y agresivo de las infecciones agudas es fundamental. Una vez se logra la estabilización del cuadro, debe iniciarse rehabilitación pulmonar, con un programa continuo de ejercicio en el hogar, para así lograr mejoría de la función muscular y también del estado y sensación de bienestar. Cuando la bronquiolitis obliterativa se presenta después de trasplante de médula ósea o de trasplante pulmonar se requiere un manejo especial definido. La administración empírica de un macrólido, como azitromicina 250 mg tres veces por semana, debe considerarse en ciertas situaciones, especialmente si existe un componente inflamatorio. Este medicamento es bien tolerado por los pacientes, tiene muy pocos efectos colaterales a estas dosis bajas y ha demostrado ser beneficioso en aquellos pacientes con un componente inflamatorio. Finalmente, para pacientes con enfermedad progresiva severa, el trasplante pulmonar es una opción que podría ser salvadora en ciertos casos.

DESENLACES Y COMPLICACIONES

El pronóstico de la bronquiolitis constrictiva es generalmente muy malo. El desenlace va a depender de la severidad de la presentación y si se trata de un cuadro progresivo. Los esteroides no estarán indicados en estadios tardíos o terminales de la enfermedad; sin embargo, las exacerbaciones agudas están asociadas a procesos inflamatorios y pueden ser controladas con este manejo empírico. La presencia de una falla respiratoria crónica es una de las situaciones más complicadas en esta enfermedad.

CAUSAS DE BRONQUIOLITIS CONSTRICTIVA Y ENFERMEDADES ASOCIADAS

La bronquiolitis constrictiva obliterante idiopática es una condición muy rara, sin embargo hay reportes repetidos (9,10). La presentación clínica es variable, con periodos de exacerbación y de estabilización. Se administran los broncodilatadores si demuestran utilidad y esquemas cortos de esteroides para exacerbaciones han demostrado ser útiles. Estudios de Myong y colaboradores (10), en tres mujeres con bronquiolitis constrictiva idiopática, mostraron que todas presentaban tos, disnea progresiva y la biopsia demostró la presencia de bronquiolitis constrictiva. Dos de ellas presentaron estertores alveolares inspiratorios, una de las pacientes falleció y las otras dos se encontraron estables con síntomas respiratorios crónicos.

La bronquiolitis constrictiva secundaria a inhalación de humos y a ingestión de toxinas orales se reporta periódicamente (11). Se describen casos tanto de bronquiolitis constrictiva como de bronquiolitis proliferativa secundarias a la exposición a humos y vapores. La típica bronquiolitis constrictiva secundaria a inhalación de humos ocurre en tres fases bien identificadas, iniciándose con una primera fase de latencia en la cual no hay síntomas, seguida de la segunda fase, en que se desarrolla un síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA). En la tercera fase hay también un periodo asintomático de varios días, seguido del desarrollo de la bronquiolitis constrictiva con obstrucción irreversible de las vías aéreas. Esta variedad de bronquiolitis constrictiva ocurre después de la exposición accidental a vapores o humos ácidos, como el dióxido de sulfuro.

El gas mostaza ha sido reportado como causa inhalada de bronquiolitis constrictiva en un hombre de 37 años de edad durante la Guerra; el paciente experimentó tos productiva, disnea y obstrucción de vías aéreas durante 14 años después de la exposición (12). En el año 2007 Ghanei y colaboradores (13), describieron que la administración de esteroides inhalados y B2 inhalados de larga acción eran efectivos para el manejo de pacientes que presentaban bronquiolitis constrictiva crónica, como consecuencia de inhalación de gas mostaza.

La broncoaspiración ha sido un factor conocido durante años como causa de bronquiolitis constrictiva. En un estudio de tres pacientes transplantados de pulmón, la lesión pulmonar estaba asociada a broncoaspiración y no al

transplante pulmonar (14). Hay un estudio de 59 pacientes con historia de aspiración de alimentos y material particulado que demostró bronquiolitis obtiterativa proliferativa en 52 casos (88%) y fibrosis peribronquiolar en 4 (7%) de ellos (15).

La Diacetylacetona usada como saborizante de las palomitas de maíz producidas para horno micro-ondas puede causar bronquiolitis constrictiva. Hay un reporte del año 2007 que estudió 175 hombres trabajadores de una planta de producción de diacetylacetona, en que se describieron tres casos de bronquiolitis constrictiva (16). Dos de los pacientes eran no fumadores, dos tenían sibilancias audibles y uno presentaba fiebre; ninguno de ellos tenía estertores alveolares tipo velcro al examen. Las pruebas funcionales respiratorias demostraron en los tres, la presencia de obstrucción irreversible, con una relación de VEF1/FVC de 43%, 44%, y 58% respectivamente. Ya había previos reportes de nueve trabajadores de plantas de producción de palomitas de maíz indicando obstrucción bronquial y las biopsias demostraron bronquiolitis constrictiva (17).

Sauropus androgynus, una hoja que se usa para producir jugos y bebidas, ha mostrado casos de bronquiolitis constrictiva. Esta hoja es usada en Malasia y las mujeres allí la usan para controlar el peso corporal. Hay casos descritos de bronquiolitis constrictiva en estas mujeres, inclusive que han requerido transplante pulmonar para su manejo. Cinco pacientes en el Japón también han desarrollado esta situación 6 meses después de su ingesta y ninguna de ellas mejoró con el uso de esteroides (18). Posterior a este reporte, el ministerio de salud del Japón suspendió la distribución de estas yerbas secas en polvo. Estudios demuestran que estas hojas contienen el alcaloide papaverina, sin embargo posiblemente otros componentes serían la causa de la bronquiolitis obstructiva. En estudios in vitro, en el año 2007, Yu y colaboradores (19) encontraron otros constituyentes de la *S. androgynus* como el CHCl₃ que ocasionaban apoptosis y necrosis celular, pero no se encontró la papaverina.

La bronquiolitis constrictiva post-infecciosa continúa describiéndose en raras ocasiones (11). Infecciones que pueden resultar en bronquiolitis constrictiva incluyen las causadas por *Mycoplasma pneumoniae*, adenovirus, virus de influenza, y para influenza. La enfermedad resultante es obstrucción irreversible de las vías aéreas e inclusive el transplante pulmonar puede ser necesario.

La bronquiolitis constrictiva secundaria a medicamentos es muy rara. Las drogas descritas que producen bronquiolitis constrictiva incluyen la penicilamina y las sales de oro. Existe un reporte en el año 2007 (20) de un caso secundario a 5-fluoracilo, en una mujer de 37 años de edad que desarrolló la enfermedad después de recibir este medicamento para el tratamiento de cáncer del colon. Las biopsias pulmonares demostraron fibrosis cicatricial submucosa, con bronquiolitis constrictiva.

Las enfermedades del tejido conectivo pueden estar asociadas a la bronquiolitis constrictiva, siendo una complicación fatal de la artritis reumatoidea; también está descrita en esclerodermia y en el lupus eritematoso sistémico. No existen casos reportados de bronquiolitis constrictiva en la enfermedad mixta del tejido conectivo, ni tampoco en el síndrome de Sjögren, ni en las polimiositis (21).

Existe un caso descrito de bronquiolitis constrictiva asociada a enfermedad intestinal inflamatoria, habiéndose excluido que fuese relacionada con medicamentos. La TAC de alta resolución demostró patrón en mosaico y el pronóstico no fue favorable (22)

La bronquiolitis constrictiva asociada al síndrome de Stevens-Johnson ha sido descrita (23) en una paciente de 13 años, con leucemia linfocítica aguda y transplante de médula ósea que desarrolla severa mucositis un mes después, compatible con el diagnóstico de eritema multiforme. Dos semanas después presenta tos seca, disnea progresiva y severa obstrucción bronquial. La biopsia pulmonar demostró fibrosis submucosa, consistente con bronquiolitis constrictiva. La obstrucción bronquial severa persistió.

El pénfigo paraneoplásico ha sido asociado con bronquiolitis constrictiva severa y muerte. El pénfigo es una enfermedad autoinmune ampulosa de la piel, caracterizada por lesiones mucosas y dérmicas severas, asociadas a neoplasias linfoproliferativas (24). Los pacientes desarrollan disnea severa y las biopsias pulmonares demuestran fibrosis peribronquiolar. Hay depósito de autoanticuerpos en el epitelio de las vías aéreas, produciendo oclusión de ellas. La resección temprana del tumor, como adenopatías gigantes por enfermedad de Castelman, y el uso de inmunoglobulina endovenosa pueden servir como tratamiento preventivo.

La hiperplasia de células neuroendocrinas se ha asociado a bronquiolitis constrictiva. Un hombre de 41 años de edad, con disnea progresiva y obstrucción severa de las vías aéreas presentó proliferación de células neuroendocrinas dentro del epitelio bronquiolar, penetrando a la luz y obliterando los bronquiolos (25). Había fibrosis peribronquiolar y bronquiolitis obstructiva. En una revisión de 19 pacientes, hecha en Londres, las biopsias pulmonares demostraron hiperplasia de células neuroendocrinas y tumorales, comprometiendo los bronquiolos terminales y 13 pacientes tenían bronquiolitis constrictiva (26).

La bronquiolitis constrictiva asociada al trasplante de médula ósea se puede observar hasta en un 6%-10% de los casos de trasplante alogénico (27). Diferentes tipos de complicaciones pulmonares pueden observarse durante las tres fases del curso clínico. Edema pulmonar, hemorragia alveolar difusa e infecciones ocurren hasta el día 30 de la primera fase. Neumonía por citomegalovirus y neumonitis idiopática se presentan entre el día 31 y el día 100, durante la segunda fase. Complicaciones relacionadas con rechazo crónico del huésped se observarán después del día 100, durante la tercera fase. La bronquiolitis constrictiva se desarrollará después que se inicia el rechazo crónico y ocurre entre los meses 6 y 12 después del trasplante. La bronquiolitis constrictiva se observa raramente en trasplantes autólogos, puesto que la reacción de rechazo es el factor desencadenante. Hay mala respuesta a los corticoesteroides y la mortalidad es elevada. Si el inicio es gradual, la obstrucción puede llegar a estabilizarse hasta en 50% de los casos (27). La azitromicina, 250 mg tres veces por semana durante 3 meses, ha demostrado incremento en la capacidad vital y el VEF1 en 7 de 8 pacientes (28). Hay también un reporte exitoso de trasplante pulmonar en bronquiolitis constrictiva secundaria a trasplante de médula ósea (29).

La bronquiolitis constrictiva asociada al trasplante de células madre ocurre en menos de 2% de los pacientes. Dentro de los 6.275 adultos receptores de leucocitos humanos idénticos y células madre, transplantados por leucemia, Thomas y colaboradores (30) encontraron que 76 tenían bronquiolitis constrictiva, con una incidencia de 1,7% después de dos años de transplantados. En estos pacientes con leucemia, seis factores de riesgo se han identificado: tratamiento con busulfan, tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico > 14 meses, trasplante de células periféricas y no de médula ósea, hombre recipiente de mujer donante, rechazo agudo grado II-IV y la presencia de neumonía intersticial previa. También se ha observado que el desarrollo de la bronquiolitis constrictiva antes de los primeros 200 días post-trasplante tiene peor pronóstico. Soubani y Uberti (31), en una revisión de 20 estudios de trasplante de células madre hemáticas, sugieren que el manejo de la bronquiolitis obliterans debe incluir prednisona 1,0-1,5 mg/kg. durante 6-12 meses; terapia inmunosupresiva con ciclosporina A o tacrolimus (con o sin azatioprina), macrólido de mantenimiento; broncodilatadores inhalados, profilaxis contra *P. carini*, hongos y citomegalovirus, además de terapia anti-reflujo. Esteroides inhalados, terapia fotodinámica extracorpórea e inmunoglobulina endovenosa son consideraciones adicionales. En un estudio francés, en 2007, Bergeroin y colaboradores (32) reportaron mejoría clínica y fisiológica en 13 pacientes tratados con budesonida/formoterol inhalados durante 12 meses.

La bronquiolitis constrictiva en pacientes con trasplante pulmonar constituye una amenaza a la vida, que puede afectar hasta 60% de los pacientes que sobreviven cinco años después del trasplante pulmonar (33). En la Universidad de Virginia se reporta (34) una supervivencia de 86% a un año, de 71% a 3 años y de 55% a 5 años, y sin diferencia entre mayores o menores de 60 años con trasplante unilateral de pulmón. El grupo de Toronto (35), ha encontrado aumento en la mortalidad en pacientes mayores de 60 años, al ser estas cifras ajustadas por edad.

Se ha descrito un sistema basado en los valores de VEF1 denominado el «Síndrome de Bronquiolitis Obliterans» anotado en la tabla 3 (36) para la clasificación del grado de severidad. Este sistema ha sido establecido por dos principales razones: la primera, que la enfermedad es muy común en pacientes transplantados y la segunda, que un procedimiento invasivo es requerido para establecer un diagnóstico definitivo, ya que por ser un proceso que se desarrolla en forma no homogénea, sino en parches, y no en todo el parénquima pulmonar, las biopsias pulmonares trans-bronquiales tienen un valor limitado. El criterio aceptado, en la actualidad, incluye una clasificación en cinco estadios. Marttinu y colaboradores (37) revisaron la histología de 12 pulmones explantados de pacientes retransplantados por bronquiolitis constrictiva y encontraron una buena correlación entre la bronquiolitis constrictiva y el «Síndrome de Bronquiolitis Obliterans», aunque no todos presentaban cambios fibróticos severos y cuatro tenían otros hallazgos. Como el «Síndrome de Bronquiolitis Obliterans» es un diagnóstico o clasificación clínica, algunos individuos pudieran presentar bronquiolitis proliferativa que puede responder a corticoesteroides.

Los factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis constrictiva en pacientes transplantados continúan identificándose, siendo el rechazo agudo el factor individual más importante (38). La disfunción primaria del injerto, como se muestra en la Tabla 3, es también un importante factor de riesgo, presentándose en forma temprana

Tabla 3.

«Síndrome de bronquiolitis constrictiva obliterante». Estadificación en trasplante pulmonar.		
	VEF1	FEF 25-75
ESTADO 0	> 90%	> 75%
ESTADO 0 p -potencial-	> 81% - 90%	< 75% - el deterioro funcional se inicia en las cifras de FEF25-75-
ESTADO 1	> 66% - 80%	
ESTADO 2	> 51% - 65%	
ESTADO 3	< 50%	
Estadificación en disfunción primaria del injerto		
	PaO₂/FIO₂	RX de tórax
GRADO 0	> 300 mm Hg	Normal
GRADO 1	> 300 mm Hg	Edema pulmonar
GRADO 2	200 - 300 mm Hg	Edema pulmonar
GRADO 3	< 200 mm Hg	Edema pulmonar

después del trasplante, describiéndose diferentes grados de severidad que van desde mínimos cambios radiológicos hasta falla respiratoria hipoxémica severa. La clasificación del grado de severidad está basada en los cambios radiológicos y en la diferencia arterio-alveolar de oxígeno. Daud y colaboradores (35) encontraron en 334 pacientes transplantados, que 130 (39%) tenían un grado 1 de disfunción primaria del injerto, 69 (20%) presentaron un grado 2 y 70 (21%) presentaron un grado 3 (39). Los tres estadios estaban asociados a un mayor riesgo para el desarrollo de bronquiolitis constrictiva en la siguiente proporción: 1,73 para grado 1, hasta 2,53 para el grado 3. Lama y colaboradores (40), junto con el grupo de trasplantes de la Universidad de Michigan, encontraron varios factores de riesgo que contribuyen al empeoramiento de la función pulmonar una vez se inicia la bronquiolitis constrictiva, como son el género femenino, el inicio temprano del cuadro, el diagnóstico pre trasplante de fibrosis pulmonar idiopática y el trasplante unilateral pulmonar.

La patogénesis de la bronquiolitis constrictiva asociada al trasplante pulmonar se establece con el daño e inflamación del epitelio bronquiolar, produciéndose excesiva fibroproliferación, regeneración inefectiva del epitelio y reparación tisular aberrante (41). El rechazo agudo es el factor principal del daño tisular, debido a que induce destrucción inmunológica de las células endoteliales y epiteliales, especialmente en cuadros de rechazo severo y persistente. Otros factores contributivos son las infecciones en general, las causadas por citomegalovirus, el reflujo gastro-esofágico y la incompatibilidad del antígeno leucocitario.

El manejo de la bronquiolitis constrictiva debe incluir un inhibidor de calcineurina, un inhibidor de la síntesis de purina y corticosteroides (33). El inhibidor de calcineurina – tacrolimus – es una alternativa a la ciclosporina (38). La calcineurina induce interleucina 2, de modo que tanto la ciclosporina como el tacrolimus reducen la actividad de interleucina 2, disminuyendo la respuesta inflamatoria. En algunos centros los inhibidores de síntesis de purinas, como el mofetil mycofenolato, están reemplazando a la azatioprina (38). El tratamiento de la bronquiolitis constrictiva ya establecida, consiste en aumentar la inmunosupresión, cambiando medicamentos dentro de la misma clase de fármacos, agregar medicamentos o administrando inmunomoduladores (33). Como la bronquiolitis constrictiva representa un síndrome heterogéneo, con mecanismos aloinmunes y no aloinmunes, hay que ejercer esfuerzos muy importantes para identificar y tratar las infecciones sobreagregadas durante las exacerbaciones.

La azitromicina ha sido estudiada para el manejo de la bronquiolitis constrictiva; este antibiótico macrólido con acción antiinflamatoria ha sido usado con buenos resultados para el manejo de enfermedades supurativas e inflamatorias de los pulmones. Los macrólidos han demostrado ser muy eficientes para el manejo de la panbronquiolitis inflamatoria desde hace muchos años, mejorando la supervivencia a 10 años en pacientes con infección por *P. aeruginosa* de menos

de 15% a más de 90%. La efectividad de estos medicamentos para el control de las lesiones fibróticas de la bronquiolitis constrictiva asociada a trasplante pulmonar no se ha establecido aún. Se puede anticipar que la respuesta puede ser variable, debido a que la bronquiolitis constrictiva es un diagnóstico basado en parámetros clínicos y que, probablemente, incluye casos de bronquiolitis constrictiva irreversible y de bronquiolitis inflamatoria polipoide obliterante. Por ejemplo, investigadores israelitas (42) observaron mejoría transitoria de la función pulmonar en 5 de 6 pacientes trasplantados con bronquiolitis constrictiva, sin embargo no observaron mejoría 4-7 meses después, con obstrucción permanente de vías aéreas en grado severo, con VEF1 < 40% de lo predicho. Contrariamente, Yates y colaboradores, en Inglaterra (43), observaron que bajas dosis de macrólido reversaron la función pulmonar progresivamente deteriorada de pacientes con bronquiolitis obstructiva. Aunque no se conocen ensayos clínicos grandes al respecto, la pirfenidona puede ser un antibiótico con efecto antifibrosante eficaz para el manejo y tratamiento de la bronquiolitis constrictiva (44).

REFERENCIAS

1. Epler GR. Constrictive bronchiolitis obliterans: the fibrotic airway disorder. *Expert Rev Resp Med* 2007; 1: 139-47.
2. Ryu JH, Myers JL, Swensen SJ. Bronchiolar disorders. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1277-92.
3. Couture C, Colby TV. Histopathology of bronchiolar disorders. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 489-97.
4. Popper HH. Bronchiolitis, an update. *Virchows Arch* 2000; 437:471-81.
5. Homma S, Sakamoto S, Kawabata M, et al. Comparative clinicopathology of obliterative bronchiolitis and diffuse panbronchiolitis. *Respiration* 2006; 73: 481-7.
6. Visscher DW, Myers JL. Bronchiolitis: the pathologist's perspective. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 41-7.
7. de Jong PA, Dodd JD, Coxson HO, et al. Bronchiolitis obliterans following lung transplantation: early detection using computed tomographic scanning. *Thorax* 2006; 61: 799-804.
8. Markopoulou KD, Cool CD, Elliot TL, et al. Obliterative bronchiolitis: varying presentations and clinicopathological correlation. *Eur Respir J* 2002; 19: 20-30.
9. Tsujino I, Nishimura M, Ohira K, et al. A case of idiopathic constrictive bronchiolitis in a middle-aged male smoker. *Respirology* 2000; 5: 305-7.
10. Myong NH, Shin DH, Lee KY. A clinicopathologic study on three cases of constrictive bronchiolitis. *J Korean Med Sci* 2001; 16: 150-4.
11. King TE. Miscellaneous causes of bronchiolitis: inhalational, infectious, drug-induced, and idiopathic. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 567-76.
12. Thomason JW, Rice TW, Milstone AP. Bronchiolitis obliterans in a survivor of a chemical weapons attack. *JAMA* 2003; 290: 598-9.
13. Ghanei M, Shohrati M, Harandi AA, et al. Inhaled corticosteroids and long-acting beta2-agonists in treatment of patients with chronic bronchiolitis following exposure to sulfur mustard. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 889-94.
14. Miyagawa-Hayashino A, Wain JC, Mark EJ. Lung transplantation biopsy specimens with bronchiolitis obliterans or bronchiolitis obliterans organizing pneumonia due to aspiration. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 223-6.
15. Mukhopadhyay S, Katzenstein AL. Pulmonary disease due to aspiration of food and other particulate matter: a clinicopathologic study of 59 cases diagnosed on biopsy or resection specimens. *Am J Surg Pathol* 2007; 31: 752-9.
16. van Rooy, FG, Rooyachers JM, Prokop M, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in chemical workers producing diacetyl for food flavorings. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 498-504.
17. Akpınar-Elci M, Travis WD, Lynch DA, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome in popcorn production plant workers. *Eur Respir J* 2004; 24: 298-302.
18. Onakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan. *Respiration* 2005; 72: 221.
19. Yu SF, Chen TM, Chen YH. Apoptosis and necrosis are involved in the toxicity of *Sauropus androgynus* in an *in vitro* study. *J Formos Med Assoc* 2007; 106: 537-47.
20. Valdivia-Arenas MA, Soriano AO, Arteaga RB. Constrictive bronchiolitis after treatment of colon cancer with 5-fluorouracil. *Chemotherapy* 2007; 53: 316-9.
21. White ES, Tazelaar HD, Lynch JP. Bronchiolar complications of connective tissue diseases. *Semin Respir Crit Care Med* 2003; 24: 547-65.
22. Camus P, Colby TV. The lung in inflammatory bowel disease. *Eur Respir J* 2000; 15: 5-10.
23. Shah AP, Xu H, Sime PJ, et al. Severe airflow obstruction and eosinophilic lung disease after Stevens-Johnson syndrome. *Eur Respir J* 2006; 28: 1276-9.

24. Zhu X, Zhang B. Paraneoplastic pemphigus. *J Dermatol* 2007; 34: 503-11.
25. Ge Y, Eltorky MA, Ernst RD, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. *Ann Diagn Pathol* 2007; 11: 122-6.
26. Davies SJ, Gosney JR, Hansell DM, et al. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia: an under recognized spectrum of disease. *Thorax* 2007; 62: 248-52.
27. Yen KT, Lee AS, Krowka MJ, et al. Pulmonary complications in bone marrow transplantation: a practical approach to diagnosis and treatment. *Clin Chest Med* 2004; 25: 189-201.
28. Khalid M, Al Saghir A, Saleemi S, et al. Azithromycin in bronchiolitis obliterans complicating bone marrow transplantation: a preliminary study. *Eur Respir J* 2005; 25:490-3.
29. Sano Y, Date H, Nagahiro I, et al. Living-donor lobar lung transplantation for bronchiolitis obliterans after bone marrow transplantation. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1051-2.
30. Tomas LHS, Loberiza FR, Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for leukemia. *Chest* 2005; 128: 153-61.
31. Soubani AO, Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation. *Eur Respir J* 2007; 29: 1007-19.
32. Bergeron A, Belle A, Chevret S, et al. Combined inhaled steroids and bronchodilators in obstructive airway disease after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2007; 39:547-53.
33. Estenne M, Hertz MI. Bronchiolitis obliterans after human lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 440-4.
34. Smith PW, Wang H, Parini V, et al. Lung transplantation in patients 60 years and older: results, complications, and outcomes. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1835-41.
35. Gutierrez C, Al-Faifi S, Chaparro C, et al. The effect of recipient's age on lung transplant outcome. *Am J Transplant* 2007; 7:1271-7.
36. Estenne M, Maurer JR, Boehler A, et al. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. *J Heart Lung Transplant* 2002; 21: 297-310.
37. Martinu T, Howell DN, Davis D, et al. Pathologic correlates of bronchiolitis obliterans syndrome in pulmonary retransplant recipients. *Chest* 2006; 129: 1016-23.
38. Scott AI, Sharples LD, Stewart S. Bronchiolitis obliterans syndrome: risk factors and therapeutic strategies. *Drugs* 2005; 65: 761-71.
39. Daud SA, Yusen RD, Meyers B, et al. The impact of immediate primary lung allograft dysfunction on bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 507-13.
40. Lama VN, Murray S, Mumford JA, et al. Prognostic value of bronchiolitis obliterans syndrome stage 0-p in single-lung transplant recipients. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 379-83.
41. Nicod LP. Mechanisms of airway obliteration after lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 444-9.
42. Shitrit D, Bendayan D, Gidon S, et al. Long-term azithromycin use for treatment of bronchiolitis obliterans syndrome in lung transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 1440-3.
43. Yates B, Murphy DM, Forrest IA, et al. Azithromycin reverse airflow obstruction in established bronchiolitis obliterans syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 772-5.
44. Dosanjh A. Pirfenidone: anti-fibrotic agent with a potential therapeutic role in the management of transplantation patients. *Eur J Pharmacol* 2006; 536: 219-2.

CURRICULUM VITAE
Gary R. EPLER, MD, FCCP



Born: Chico, California
Degrees: 1971 - Tulane School of Medicine, M.D.
1978 - Harvard University, M.P.H.

Present Position and Academic Appointment

1999- Pulmonary Consultant, Brigham & Women's Hospital, Boston
2004- Pulmonary Consultant, Dana-Farber Cancer Institute, Boston
1995- Associate Clinical Professor Medicine, Harvard Medical School

Postgraduate Training and Board Certification

- 1971-72 Medical Internship, Harlem Hospital, Columbia Univ.
 1974-76 Medical Residency, University Hospital, Boston
 1975-78 Pulmonary Medicine Fellowship, University Hospital, Boston
 1981/1982 Board certified, Internal Medicine and Pulmonary Medicine

Professional Experience

- 1969-70 Parasitology Research Fellow, ICMRT, Cali, Colombia, SA
 1972-74 Medical Officer, USPHS, Centers for Disease Control – TB Control, Hawaii, TB Research, Atlanta; Indian Health Service, Eagle Butte; Area Project Director, Nutritional Study, Upper Volta, Africa
 1975 Tuberculosis Consultant, CDC, Vietnamese Refugee Camps Eglin AFB, Florida and Indiantown Gap, Pennsylvania
 1978-85 Assistant Professor of Medicine, Boston University
 1979 Medical Consultant, CDC, Vietnamese Refugee Programs in Hong Kong, Thailand, Philippines, Malaysia & Indonesia
 1980 TB Consultant, CDC, Cuban Refugee Camp, Indiantown Gap, PA
 1982-90 Course Director, NIOSH Industrial Spirometry Course
 1982-83 Medical Director, Occupational Health Center, Wilmington, MA
 1983-98 Chairman, Department of Medicine, New England Baptist Hospital
 1983-98 Medical Director, Respiratory Care, NEBH, Boston
 1985-96 Associate Clinical Professor of Medicine, Boston University
 1985- Deputy Editor, ACCP, Internet-Pulmonary & Critical Care Update
 1986-90 Consultant, Disability Panel, Social Security, Baltimore. Maryland
 1987 Course Director/ACCP Occupational Lung Disease, Atlanta
 1988 Dynamics in Health Care, Interactive Seminar Series
 1988-93 Residency Advisory Committee for Occupational Health, BU
 1992-98 Medical Director, Rehabilitation Unit, NEBH, Boston
 1990/97 Visiting Professor, Kyoto University, Kyoto Japan
 1990-98 Pulmonary Consultant, Celtics NBA Basketball Team
 2000-07 Editor-in-Chief, Pulmonary and Critical Care Update, ACCP
 2007- Editorial Board, Expert Review of Respiratory Medicine

Organizational Memberships

- 1971- American Medical Association
 1972- American College of Physicians, Fellow 1984
 1975- American College of Chest Physicians, Fellow 1983
 1975- American Thoracic Society
 1975- Massachusetts Thoracic Society
 1981- American Society of Law and Medicine
 1983- Massachusetts Medical Society
 1987- American College of Physician Executives

Hospital Committees, New England Baptist Hospital

- 1983-98 Medical Executive Committee
- 1983-98 Critical Care Committee
- 1983-98 Credentials Committee
- 1996-98 Chairman, Clinical Investigation Committee

State and Local Offices and Committees:

- 1976-78 Member, Lung Disease Guidance Committee
- 1978-84 Chairman, Lung Disease Guidance Committee
- 1978-91 Member, Board of Trustees, ALA of Boston & Massachusetts
- 1980-84 Member, Council, Massachusetts Thoracic Society
- 1980-81 Chairman, Committee Guidelines Occupational Surveillance, ALA
- 1984-85 Secretary-Treasurer, Massachusetts Thoracic Society
- 1986-88 President, Massachusetts Thoracic Society

National Offices and Committees:

- 1977-79 Member, Tuberculosis Program Committee, Am Thoracic Society
- 1978-82 Member, Committee on Pulmonary Disability, ATS/ALA
- 1979-82 Member, Occupational Surveillance Committee, ATS/ALA
- 1980-89 Member, Committee Proficiency Standards Clinical Pulmonary Labs
- 1981-83 Member, Board of Directors, American Society of Law & Medicine
- 1983-85 Treasurer, American Society of Law & Medicine
- 1985-86 Member, Pulmonary Disability Committee, ATS/ALA
- 1986-89 Member, ATS Council of Chapter Representatives
- 1987-88 Chairman, Occupational Environmental Health Committee, ACCP
- 1987-93 Alternate Delegate, American Medical Association
- 1988-91 ATS consultant, Harvard Relative Value Study
- 1989-91 Vice President, New England States Chapter, ACCP
- 1991-93 President, New England States Chapter, ACCP
- 2000- Continuing Education Committee & Publications Committee, ACCP

Awards and recognition

- 1981 Certificate of Appreciation, American Lung Association of Massachusetts
- 1985 Distinguished Service Award, American Society of Law and Medicine
- 1986 Outstanding Contribution to the Internal Medicine, Training Program, Boston VA Medical Center, BU and Tufts Schools of Medicine
- 1989 Listed in Outstanding Medical Specialists in the United States, *Town & Country Magazine*
- 1993 Outstanding Contribution to the Internal Medicine, Training Program, Boston VA Medical Center, Boston University School of Medicine
- 1994 Listed in *The Best Doctors in America 1994-1995*, Naifeh and Smith, Woodward White publishers
- 1995 Listed in *Who's Who in the East*, Marquis, 25th Edition, 1995-1996
- 1996 Listed in *The Best Doctors in America 1996-1997*, Naifeh and Smith,

- 2000-07 Listed in *Who's Who in America*, Marquis
2001-07 Listed in *Who's Who in the World*, Marquis
2002 Listed in *The Best Doctors in America 2002-2003*
2005 Award of Appreciation, New York Thoracic Society
2005 Faculty of 1000 Medicine, Respiratory Disorders Faculty, London
2006 Listed in *The Best Doctors in America 2005-2006*, Naifeh and Smith,
2007 Listed in *Top Doctors in Boston 2007*, *Boston Magazine*
2008 Listed in *The Best Doctors in America 2007-2008*, Naifeh and Smith
2008 Listed in *Guide to America's Top Physicians*, Consumers Research Council

Editorial reviewer

Annals of Internal Medicine
American Journal of Epidemiology
American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine
Chest and Lung
European Respiratory Journal
Hospital Physician and Journal American Medical Association (JAMA)
Journal of Respiratory Medicine
Journal of Rheumatology and Journal of Western Medicine
New England Journal of Medicine (NEJM)
Respiratory Medicine

Radio and television activities

Teenage smoking, exercise and the lung, Vietnamese refugee program, environmental lung disease, laser therapy, smoking in the workplace, health effects of air pollution, and asthma pod cast.

Publications

Two books and more than 100 scientific publications

Presentations

More than 300 regional, national and international seminars

La publicación de este artículo se hace gracias a un aporte incondicional de AstraZeneca Colombia S.A.

